

La ceftriaxone

Extrait de la liste des médicaments de la PIC

Édition juin 2015

12. La ceftriaxone

par Laurent Christin

La ceftriaxone est une céphalosporine ; elle a été conçue dans les laboratoires de Roche dans les années septante et est disponible en clinique depuis 1981 (USA). Douée d'un profil de sécurité remarquable, elle a été abondamment utilisée chez l'enfant et chez la femme enceinte (classe C) ou allaitante. L'absorption orale étant pratiquement nulle, la ceftriaxone doit être administrée par voie parentérale (i.v., i.m.). L'injection est peu douloureuse mais, si nécessaire (injections répétées, traitement ambulatoire) la substance peut être mélangée à de la lidocaïne (1 g ceftriaxone dilué dans 3.5 mL lidocaïne 1%) sans altération de son efficacité ou de ses caractéristiques pharmacocinétique.

Le pic plasmatique et la vitesse d'élimination d'une dose de 1g i.m. ou i.v. sont pratiquement semblables. Une des caractéristiques de cette céphalosporine est excellente pénétration dans les tissus enflammés. Par exemple, 1 g donné i.v. résulte en des concentrations dans les sécrétions bronchiques inflammatoires d'environ 10 µg/mL douze heures après la fin de l'injection, des valeurs bien supérieures à celles nécessaires pour atteindre un effet bactéricide contre les germes sensibles les plus fréquemment rencontrés dans les voies aériennes. Une des raisons de cette demi-vie très prolongée (8.7 heures chez l'adulte, 4 à 6.5 heures chez le nouveau-né) réside dans le fait que la ceftriaxone n'est pas métabolisée mais filtrée dans les voies urinaires (≈ 30%) et excrétée inchangée dans les voies biliaires (≈60%). Elle subit un métabolisme au niveau de la muqueuse intestinale qui ne laisse que des métabolites inactifs atteindre le colon, prévenant ainsi le risque de sélection de germes résistants.

Cette effet très prolongé en fait un antibiotique de choix dans les circonstances appropriées en raison de l'économie réalisée sur les coûts indirects du traitements tels que les perfusions multiples (matériel) et le temps consacré par le personnel soignant à préparer des infusions. Ainsi, sauf exception (voir ci-dessous), la ceftriaxone peut donc être injectée (i.v. ou i.m.) une seule fois par 24 heures. L'adaptation de la dose en raison d'une insuffisance rénale n'est généralement pas nécessaire, car, comme mentionné plus haut la fraction de la ceftriaxone éliminée par voie extra rénale est élevée. En cas d'insuffisance rénale terminale, une adaptation posologique est toutefois à envisager. Par contre, en cas d'insuffisance mixte rénale et hépatique grave, une dose diminuée peut être indiquée, bien que la toxicité de la ceftriaxone reste minime. Le risque de cholécystite alithiasique mérite d'être mentionné comme complication d'un traitement prolongé chez un patient non alimenté, une situation devenue exceptionnelle de nos jours.

Mécanisme d'action - spectre anti-bactérien

La ceftriaxone appartient à la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération. Comme toutes les β -lactames, elle se lie aux protéines des parois bactéries en division et interfère avec la synthèse de la paroi, rendant les bactéries osmotiquement instables. L'activité bactéricide dépend de l'affinité avec laquelle la ceftriaxone se lie à ses protéines et est essentiellement dirigée contre les germes **Gram négatif**, en particulier *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Treponema*, *Borrelia* et les entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*). A l'inverse d'autres céphalosporines de troisième génération, la ceftriaxone a un effet suffisant contre les streptocoques (Gram +) pour pouvoir être utilisée dans le traitement de certaines infections fréquemment causées par ces germes telle que les pneumonies acquise en dehors de l'hôpital (pneumocoque). La ceftriaxone a un effet modeste contre les anaérobies qui ne peut être recommandée dans le traitement d'infections par ces germes. Finalement, comme toutes les céphalosporines, la ceftriaxone n'a aucun effet contre les entérocoques (gram +), trop souvent confondus avec les entérobactéries et les *Enterobacter* (bacilles gram négatifs).

L'efficacité de la ceftriaxone contre certains germes n'est pas suffisante pour en justifier l'emploi, même si parfois l'antibiogramme suggère le contraire. Ainsi, d'une façon générale, la ceftriaxone comme toutes les céphalosporines de (2ème et) 3ème génération, ne devrait pas être utilisé pour traiter une infection à *Staphylocoque*. De même, bien qu'elle soit particulièrement résistante à de nombreuses β -lactamases, elle est s'avère inefficace contre le *Pseudomonas* par exemple. Son usage pour les infections nosocomiales à germes gram - est donc limité par la prévalence, au sein d'une institution, des infections à *Pseudomonas* et autres germes résistants.

Utilisations cliniques

Les indications cliniques découlent des espèces bactériennes mentionnées ci-dessus. La ceftriaxone est abondamment utilisée comme traitement empirique des pneumonies non-hospitalières, en association avec un macrolide (clarithromycine par exemple) lors de cas graves, afin d'élargir le spectre pour y inclure en particulier les *Legionella*, mais aussi les *Chlamydia* et *Mycoplasma* (Infectious Disease Society of America) et peut-être en raison d'un bénéfice immuno-modulateur putatif. Le tableau ci-dessous (Table 2.) résume quelques circonstances cliniques où la ceftriaxone peut être utilisée, en précisant la posologie (chez l'adulte).

Utilisation de la ceftriaxone dans les indications suivantes (soit dans le texte, soit sur le Tableau):

cellulite En raison de son manque d'efficacité contre les staphylocoques, la ceftriaxone n'est pas indiquée pour le traitement empirique des infections cutanées tels que dermo-hypodermite. Par contre, elle a été utilisée avec un succès chez le diabétique pour le traitement ambulatoire de la dermo-hypodermite associée au mal perforant sans ostéomyélite, en association avec la clindamycine ou le metronidazole par exemple.

infections urinaires. Hormis pour le traitement des pylonéphrites (cf Table 2), la ceftriaxone n'est pas indiquée pour le traitement des infections urinaires banales (cystites). Le Nopil-FTM ou la NoroxineTM restent les premiers choix dans cette situation.

indications chirurgicales (à l'intention des gynécologues, chirurgiens et orthopédistes) Rappelons que la ceftriaxone, comme toutes les céphalosporines de 3^{ème} génération, n'a aucune indication comme prophylaxie chirurgicale. Les céphalosporines de 3^{ème} génération, en raison de leur manque d'activité contre les gram +, en particulier les entérocoques, et les anaérobies, sont utilisées en deuxième intentions lors d'infections intra-abdominales ordinaires non-nosocomiales. L'association amoxicilline / acide clavulanique reste un antibiotique de 1^{er} choix dans cette circonstance, en association ou non avec un aminoglycoside.

indications post-chirurgicales (à l'intention des gynécologues, chirurgiens et orthopédistes): infections de plaies, de paroi. Actuellement, en raison du risque d'infection par des germes nosocomiaux résistants, le traitement empirique des infections de paroi justifie l'usage d'un antibiotique actif contre le *Pseudomonas* (ex: pipéracilline/tazobactam [Tazobac] 4.5 g i.v. aux 8 h ou céfépime [Maximpime] 2g /12h) associé à un aminoglycoside et/ou la vancomycine selon la prévalence locale des staphylocoques résistants à la méthicilline. Dans notre institution, la prévalence de ces germes et l'incidence d'infection est en augmentation. Dans ces circonstances, l'usage du TazobacTM et de la vancomycine est initialement adéquat, sous réserve d'un ajustement de traitement selon l'antibiogramme des germes isolés.

Circonstances particulières

La ceftriaxone est indiquée en association pour le traitement empirique des méningites de l'adulte. Dans cette situation, la dose est augmentée au-delà de 1g/24 heures à 2g/12 heures (total 4 g/24h) pour assurer une bonne pénétration de la ceftriaxone dans le LCR. Suivant les circonstances, on y ajoutera de l'amoxicilline (*Listeria*) ou de la vancomycine (forte prévalence de pneumocoques résistants à la pénicilline). La ceftriaxone a été abondamment utilisée pour le traitement de l'endocardite à streptocoque. Afin de favoriser le gradient vers les couches profondes des végétations valvulaires, il est recommandé d'utiliser des doses plus élevées (1 x 2g/24 heures) avec ou sans aminoglycosides suivant la durée prévue du traitement. Ces doses (1 x 2g/24h) sont aussi proposées en cas d'arthrite septique ou d'empyème.

Toxicité, effets indésirables, interactions.

Comme toute les β -lactames, la ceftriaxone peut être à l'origine de réactions allergiques. Les allergies croisées entre les pénicillines et les céphalosporines sont possibles dans 10 à 20% des cas. Diverses alternatives sont possibles selon l'indication (macrolides, quinolones, etc.). Les effets secondaires suivants ne justifient pas systématiquement l'arrêt du traitement en raison de leur bénignité par rapport au bénéfice obtenu. Ces effets sont en général rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

La ceftriaxone peut être responsable d'interactions médicamenteuses. En particulier, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, la ceftriaxone pourrait augmenter la toxicité des aminoglycosides en cas d'usage simultané. Une élévation du taux de cyclosporine (néphrotoxique) a été rapportée. Sa forte liaison aux protéines plasmatiques peut justifier d'une surveillance de l'efficacité des anticoagulants. La ceftriaxone peut être exceptionnellement responsable, comme d'autres céphalosporines, de l'apparition d'une réaction "disulfirame-like" en présence d'alcool.

Table 1 Les différentes générations de céphalosporines (tableau non exhaustif)

	EXEMPLES	SPECTRE UTILE
1 ^{ère}	<i>po</i> céfaclor (Ceclor) céfadroxil (Duracef) <i>iv, im</i> Céfazoline (Kefzol) Ceftobiprol	Bonne activité vis à vis des streptocoques, staphylocoques dorés sensibles à la méthicilline. Pas d'activité vis à vis des entérocoques et de Listeria Efficace contre les MRSA (indiqué pour les infections cutanées uniquement)
2 ^{ème}	<i>po</i> céfaclor (Céclor) cefprozil (Procef) céfuroxime axétil (Zinacef) <i>iv, im</i> céfuroxime (Zinat) céfoxitine (Méfoxitin)	Spectre plus large vis à vis des gram -: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis. N'est pas aussi efficace que les céphalosporines de 1 ^{ère} génération sur les gram positifs Bonne efficacité contre les anaérobies
3 ^{ème}	<i>po</i> céfixime (Céphoral) cefépodoxime (Podomexef) <i>iv, im</i> céfotaxime (Claforan) ceftazidime (Fortam) ceftriaxone	Activité renforcée vis à vis des germes gram -. L'indication à l'utilisation des ces céphalosporines orales à spectre restreint (gram -) n'est pas clairement établie.

	EXEMPLES	SPECTRE UTILE
4 ^{ème}	<i>iv, im</i> céfépime	Spectre comparable à celui des céphalosporines de 3 ^{ème} génération, mais plus grande résistance vis à vis des bêta-lactamases et certains coques gram +

Table 2. Quelques situations cliniques compatibles avec l'usage de la ceftriaxone chez l'adulte

Diagnostic	Dose, fréquence	Association	But de l'association	Commentaire
Actinomyose	1 g / 24 h (plusieurs mois)			Généralement en association avec la présence d'un stérilet
Cholécystite aiguë	1 g/ 24 h i.v. x 7-10j après cholécystectomie	clindamycine 300 mg / 8h i.v. métronidazole 500 mg / 8h i.v.	Couverture des germes anaérobies	-Prolonger le traitement en cas de bactériémie -Per os dès que possible
Epididymite non gonococcique	[2 g / 24 h] i.v. x 10-14j			Habituellement due aux entérobactéries
Endocardite	[2 g / 24 h] i.v. x 14j	+ aminoglycoside		Infections à <i>Streptocoques viridans</i> , <i>Streptocoques bovis</i>
Méningite bactérienne	[2 g /12 h] i.v. x 14j	± amoxicilline ± vancomycine	couverture de <i>Listeria</i> si haute prévalence de <i>Pneumocoques</i> résistants à la pénicilline	Anamnèse de facteurs de risque
Pneumonie acquise hors de l'hôpital	[1 g /24 h] i.v. x 3 à 5j	± clarithromycine 500 mg P.O. 2 x/j (i.v. dans les cas graves)	couverture de <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia</i> et des mycoplasmes	Selon l'évolution et le diagnostic étiologique, poursuite de traitement par une céphalosporine de 2 ^{ème}

Diagnostic	Dose, fréquence	Association	But de l'association	Commentaire
				génération (Ex : cefuroxime 500 mg 2x/j) ± clarithromycine
Pyélonéphrite	[1g / 24 h] i.v. x 10-14j	± aminoglycoside	couverture des gram - (entérobactéries) dont certains sont parfois résistants aux céphalosporines	Patient hospitalisé en général
Urétrite / épididymite gonococcique Salpingite (« pelvic inflammatory disease »)	250 mg i.m. x 1 dose unique	doxycycline [100 mg 2x/j] x 10 jours	couverture des <i>Chlamydia</i>	Pt ambulatoire, après Gram & culture, recherche de <i>Chlamydia trachomatis</i>

Table 3. Effets indésirables de la ceftriaxone

Hématologique	Eosinophilie, thrombocytose, leucopénie, thrombocytopénie Neutropénie (rare) Hémolyse (rare)
Crise	Prolongation du TP (rare). Evt à surveiller chez les patients sous anticoagulants oraux
Cardio-vasculaire	Palpitations (rare)
Système nerveux central	Céphalées, étourdissement
Gastro-intestinal	Diarrhées, nausées, vomissements Dysgueusie Flatulence Pseudo lithiase biliaire: fréquence plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. Serait plus fréquente en cas d'insuffisance rénale, ou lors d'administration rapide en bolus. cholécystite alithiasique: Pancréatite Hyperbilirubinémie, cholestase (rare)
Urogénital	Insuffisance rénale non-oligurique (rare) Vaginite mycotique (rare)

Conclusion

Grâce à sa commodité d'emploi aussi bien à l'hôpital qu'en ambulatoire, son excellente tolérance et son spectre antibactérien, la ceftriaxone reste, près de 30 ans après son introduction en médecine clinique, un antibiotique efficace et fiable dans de nombreuses situations fréquentes. Cependant, comme toutes les céphalosporines, son usage inadéquat peut résulter à court terme en un excès de morbidité et mortalité, et à plus long terme en un augmentation d'infections par des germes intrinsèquement résistants tels que les entérocoques. Une surveillance épidémiologique soigneuse de la flore bactérienne et des antibiogrammes est indispensable pour devancer les conséquences éventuelles d'une telle situation.